

QUANTITATIV VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN
AN NERVENZELLEN DER GROSSHIRNRINDE
BEI MORBUS ALZHEIMER
UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG
DER NERVENZELLZAHL UND NERVENZELLGRÖSSE

Hans Wolfgang Dietl

1977

Dissertations- und Fotodruck Anneliese SCHUBERT
8 München 5 • Corneliusstraße 21 • Tel.: 268177

Aus dem Theoretischen Institut
Vorstand (komm.): Prof. Dr. A. Herz
des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie
Deutsche Forschungsanstalt für Psychiatrie
Geschäftsf. Direktor: Prof. Dr. D. Ploog

QUANTITATIV VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN AN NERVENZELLEN
DER GROSSHIRNRINDE BEI MORBUS ALZHEIMER UNTER BESONDERER
BERÜCKSICHTIGUNG DER NERVENZELLZAHL UND NERVENZELLGRÖSSE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Hans Wolfgang Dietl

aus
München

1977



Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. G. Peters

Mitberichterstatter: Prof. Dr. O. Stochdorph

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 14. April 1977

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	1
Material und Methode	5
Ergebnisse	19
1. Nervenzellzahl und Nervenzelldichte	19
2. Nervenzellgröße, Grauwert und Verteilungsmuster des Zellverlustes	23
3. Größe der Nervenzellkerne, Zell-Kern-Verhältnis	27
4. Analyse der Schichten der Hirnrinde	30
5. Orientierender Vergleich der Nervenzellzahl und Nervenzellgröße im Verlaufe der normalen Alterung	38
Tabellen 3 - 9	42
Diskussion	49
Zusammenfassung	58
Literaturverzeichnis	59

E I N L E I T U N G

Bei Morbus ALZHEIMER werden ebenso wie bei seniler Demenz folgende mehr oder minder obligate morphologische Veränderungen beschrieben: Neben einer allgemeinen Hirnatrophie finden sich meist sehr zahlreich ALZHEIMERSche Fibrillenveränderungen und senile Plaques (Abb. 1). Weiterhin wird allgemein ein Nervenzellverlust erheblichen Ausmaßes insbesondere in der Großhirnrinde angenommen.

ALZHEIMER selbst erwähnte bei der ersten Fallbeschreibung einer präsenilen Demenz die Nervenzellausfälle in der Hirnrinde (ALZHEIMER '07). Dieses Postulat eines erheblichen Nervenzellschwundes hat zwar weite Verbreitung gefunden und wird als wesentliches morphologisches Substrat der klinischen Symptomatik in Betracht gezogen, beruht aber weitgehend auf Eindrücken. GELLERSTEDT ('33) sprach im Rahmen einer ausführlichen Darstellung der Altersveränderungen des Gehirns von "streckenweisem Ganglienzellausfall in der Großhirnrinde" und "Auftreten von geschrumpften und sklerotischen Ganglienzellen" beim Morbus ALZHEIMER. GRÜNTAL ('30) konstatierte eine unterschiedlich starke Dichte der Nervenzellen, Zellausfälle und ihr Fehlen in einzelnen Fällen. Auch von BRAUNMÜHL ('57) und McMENEMEY ('63) unterstrichen die Bedeutung eines schweren Nervenzellverlustes, den McMENEMEY hauptsächlich in der III. und V. Schicht der Großhirnrinde lokalisierte. CORSELLIS

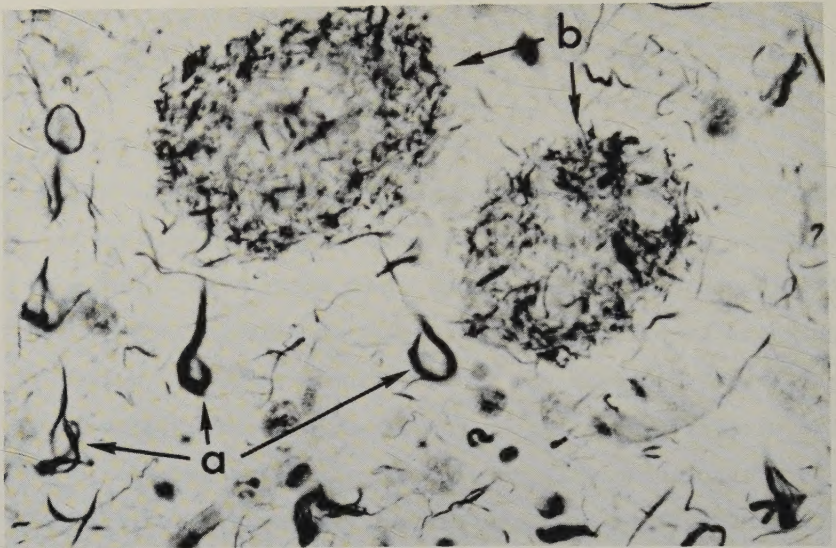


Abb. 1 Großhirnrinde bei Morbus ALZHEIMER

(Silberimprägnation nach v. BRAUNMÜHL)

a) ALZHEIMERSche Fibrillenveränderungen

b) Senile Plaques

('76) hält neuerdings Verluste von großen Ganglienzellen zwar für möglich, insgesamt erscheint ihm aber die Nervenzellzahl relativ unverändert.

Die Klärung der Frage nach dem genauen Ausmaß eines eventuellen Nervenzellschwundes ist insofern erschwert, als zuverlässige Daten über Nervenzelldichte in verschiedenen Regionen der Hirnrinde im Verlaufe der normalen Alterung nur ungenügend vorhanden sind. Auch ist ein Vergleich der Werte untereinander, bedingt durch unterschiedliche Methoden bei der Ermittlung, nicht möglich.

Die Vorstellungen vom Nervenzellverlust bei der ALZHEIMER-schen Erkrankung beeinflussten stark das Denken über die Vorgänge bei der biologischen Alterung. So wird in vielen Veröffentlichungen eine bedeutende Nervenzellrarefizierung im Laufe des "physiologischen" Altersprozesses angenommen (HODGE 1894, ELLIS '20, C. und O. VOGT '20, SIEGMUND '21, HARMS '27, GELLERSTEDT '33, AREY and BICKEL '35, CORBIN and GARDNER '37, GARDNER '40, ANDREW and CARDWELL '40, BREUCH and AREY '42, BRODY '55, BURNS '58, TOMLINSON et al. '68, BRODY '70, COLON '72, SHEFER '72, TOMLINSON '72, TOMLINSON and HENDERSON '76 u. a.). Lediglich DELORENZI ('31) und KONIGSMARK and MURPHY ('70) konnten bei einer quantitativen Analyse im Kleinhirn bzw. im ventralen Cochlearis-Kern keine altersbezogenen Nervenzellverluste erkennen.

Die Einsatzmöglichkeit vollautomatischer Systeme zur histologischen Bildanalyse ist in der Hirnrinde trotz technischer Fortschritte beschränkt. Zwar erlauben diese Geräte Zellmessungen mit hoher Geschwindigkeit, können aber nicht zwischen Nerven- und Gliazellen differenzieren (HENDERSON et al. '75). Dem geübten Beobachteraue ist jedoch aufgrund charakteristischer Strukturen wie Kernform, Chromatinstruktur, Vorhandensein von NISSL-Substanz und anderer Merkmale eine sichere Identifizierung von Nervenzellen möglich.

In der Vergangenheit war das Verständnis der klinischen Symptomatik von Morbus ALZHEIMER, in deren Vordergrund Merkfähigkeits- und Gedächtnisstörungen, Desorientiertheit

und intellektueller Abbau stehen, hauptsächlich getragen vom Eindruck eines massiven Nervenzellverlustes. Deshalb ist es von großer Bedeutung, exakte quantitative Meßdaten zu ermitteln. Nur die genaue Kenntnis, ob und in welcher Größenordnung ein Nervenzellausfall in der Hirnrinde bei der ALZHEIMERSchen Krankheit vorliegt, kann zu einem besseren Verständnis der Pathomorphologie und Symptomatik dieser Erkrankung führen.

Zuverlässige morphometrische Untersuchungen zur Klärung dieser Problemstellung aber sind selten (SHEFER '72, COLON '73).

Die vorliegende Arbeit machte es sich daher zur Aufgabe, einige Fälle von Morbus ALZHEIMER mit einer Kontrollgruppe in zwei Hirnrindenregionen zu vergleichen.

Dabei soll Aufschluß gegeben werden über Nervenzellzahl, Nervenzelldichte, Größe der Perikarien und Nuklei und die sich daraus ergebende Kern-Plasma-Relation.

M A T E R I A L U N D M E T H O D E

1. Fälle

Zur Untersuchung wurden 5 Fälle von Morbus ALZHEIMER herangezogen, die die klinischen und morphologischen Kriterien der Erkrankung zeigten. Das Alter beim Tode betrug 55 - 59 Jahre. Die klinische Symptomatik war geprägt von Gedächtnis- und Merkfähigkeitsstörungen, Desorientiertheit und intellektuellen Abbauerscheinungen, gelegentlich verbunden mit neurologischen Symptomen (siehe Tabelle 1). Bei der morphologischen Betrachtung war makroskopisch in allen Fällen eine leichte bis mittelgradige Windungsatrophy zu erkennen. In der Silberimprägnation nach von BRAUNMÜHL waren ausgeprägte senile Veränderungen im Sinne von ALZHEIMERSchen Fibrillenveränderungen und senilen Plaques vorhanden. Beim Fall A 5 fanden sich diese Veränderungen in nur mittelgradigem Ausmaß. Sie bestanden in Primitivplaques, während ALZHEIMERSche Fibrillenveränderungen vermißt wurden.

Die 15 Kontrollfälle hatten ein Durchschnittsalter von ca. 55 Jahren. Aufgrund der Anamnese, der klinischen Untersuchung und des morphologischen Befundes lag keine cerebrale Erkrankung vor (siehe Tabelle 2).

Tabelle 1

Fall	Alter	Geschlecht	Vermutl. Krankheitsdauer	Klinische Symptomatik	Todesursache
A 1	59 J.	weibl.	3 Jahre	Gedächtnis- und Merkfähigkeitsstörungen, Desorientiertheit, Wahnvorstellungen, periphere Gesichtsfeldeinschränkung, Anisokorie, Lichtstarre re., fehlende konsensuelle Reaktion, sensorische Aphasie.	Bronchopneumonie
A 2	59 J.	weibl.	6 Jahre	Amnestische Ausfallerscheinungen völlige Desorientiertheit, Verwirrheitszustände, angedeuteter Schnapp- und Greifreflex.	Herz-Kreislauf-Versagen
A 3	57 J.	weibl.	1/2 Jahr	Merkfähigkeitsstörungen, unvollkommene zeitliche und örtliche Orientierung, abgehackte dysarthrische Sprache, unsicherer Gang mit Fallneigung nach hinten beim ROMBERG'schen Versuch, angedeuteter Schnauzreflex.	Herz-Kreislauf-Versagen nach akutem Infekt

A 4	58 J.	weibl.	4 Jahre	Desorientiertheit und Verwirrtheitszustände, hochgradige Gedächtnis- und Merkfähigkeitsstörungen.	Bronchopneumonie
A 5	55 J.	weibl.	2 Monate	Organisches Psychosyndrom mit Kritikfähigkeitsstörung und affektiver Verflachung, zuletzt Desorientiertheit, Merkfähigkeitsstörungen mit ersatzweisen Konfabulationen.	Herz-Kreislauf-Versagen nach Aspiration von Speiseresten

Tabelle 2

Kontrollfälle:

Fall	Alter	Geschlecht	Todesursache, Hauptleiden
K 1	30 J.	weibl.	Fulminante Lungenembolie nach Arbeitsunfall
K 2	34 J.	weibl.	Fulminante Lungenembolie nach Op. wegen Tubenruptur bei Extrauterin gravidität
K 3	44 J.	männl.	Fettembolie der Lunge und Schock nach Verkehrsunfall
K 4	46 J.	männl.	Herz-Kreislauf-Versagen bei hämorrhagisch-nekrotisierender Pankreatitis mit diffuser Peritonitis; Z. n. alter 2/3 Resektion des Magens, geringe Leberverfettung
K 5	45 J.	männl.	Hinterwandmyokardinfarkt
K 6	62 J.	männl.	Vorderwandmyokardinfarkt nach Unfall
K 7	70 J.	männl.	Konfluierende Bronchopneumonie bei Leberzellkarzinom
K 8	72 J.	weibl.	Herz-Kreislauf-Versagen bei Magenkarzinom
K 9	73 J.	weibl.	Bronchopneumonie
K 10	73 J.	weibl.	Ileus bei entartetem papillären Cystadenom des Ovars

2. Herstellung der Präparate

Zwei Regionen wurden aus den in 4-prozentiger Formol vorfixierten Gehirnen zur quantitativen Untersuchung herausgeschnitten:

- a) Gyrus cinguli: Frontalschnitt in Höhe der Corpora mamillaria.
- b) Gyrus rectus: Frontalschnitt unmittelbar vor der Balkenknie, auf der die Balkeneinstrahlung noch erkennbar war. Dabei wurde darauf geachtet, daß eine Schnittführung senkrecht zum Windungsverlauf gewährleistet war.

Nach 12-stündiger Wässerung erfolgte Dehydrierung in aufsteigender Äthanolreihe: 1 Woche in 70 %, 1 Woche in 96 %, 2 Tage in 100 % und 1 Tag in Ätheralkohol.

Anschließend wurden die entnommenen Gewebsstücke in 4-prozentiges Celloidin für 10 Tage übertragen und in 8-prozentigem Celloidin in Schalen ausgegossen. Dort verblieben sie bis zur Eirdickung auf genau die Hälfte. Sodann wurden die Blöcke in Serie geschnitten (Schnittdicke 15μ). Jeden 10. Schnitt färbten wir mit Thionin nach NISSL.

Um etwaige Artefakte bei der Präparatherstellung zu vermeiden, wurde bei allen Arbeitsschritten auf eine möglichst gleiche Behandlung aller Fälle geachtet.

3. Auswahl der Meßpräparate

Durch histologische Voruntersuchung wurde bei den Fällen von Morbus ALZHEIMER ausgeschlossen, daß andere cerebrale Prozesse in der betreffenden Region vorhanden waren. Um einen Eindruck von unterschiedlichen Rindenabschnitten zu erhalten, wurden zwei Regionen gewählt (Gyrus cinguli und Gyrus rectus), die im Rahmen des atrophisierenden Prozesses mitbeteiligt waren und einen mittelstarken Befall zeigten (JAMADA und MEHRAEIN '68).

Beim Gyrus cinguli wurden nur solche Schnitte verwendet, deren Windungskuppen einen über mehrere Millimeter ungekrümmten, geradlinigen Verlauf zeigten. Damit konnten evtl. krümmungsbedingte Artefakte weitgehend vermieden werden (BOK '29). Unter dem Stereomikroskop wurden in der Mitte des Gyrus cinguli die Meßrechtecke senkrecht zur Rindenoberfläche mit Hand vorläufig markiert. Die genaue Eintragung der Vergleichspolygone erfolgte erst nach dem Meßvorgang unter Zuhilfenahme des Computercytotopogramms. Im Gyrus rectus wurde grundsätzlich analog vorgegangen. Das Meßfeld wurde im geraden Teil der lateralen Talflanke gewählt.

In die Untersuchung einbezogen wurden die II. - VI. Rindenschicht. Schicht I läßt sich sehr gut von den übrigen Schichten abgrenzen und enthält praktisch kaum Nervenzellen.

Die Auswertung erfolgte in einem 875 μ breiten Rechteck, dessen Länge durch die Rindentiefe vorgegeben war. Der obere Rand der äußeren Körnerschicht bildete die Obergrenze des Rechteckes. Die Untergrenze war durch die Rinden-Mark-Grenze bestimmt.

4. Meßanordnung

Zur topographischen Größenanalyse wurde ein im Max-Planck-Institut für Psychiatrie entwickeltes und gebautes semi-automatisches Gerät verwendet (HOLLÄNDER et al. '76).

Dabei handelt es sich um ein Mikroskop, dessen Objektisch in der x- und y-Achse von digitalen Weggebern - mit Handspindeln betrieben - bewegt wurde. Die sich dadurch ergebenden Koordinatenveränderungen wurden von einem mit den Weggebern gekoppelten Vorwärts-Rückwärts-Zähler registriert. Zur Orientierung im Präparat diente ein über Analogwandler gesteuerter x-y-Plotter, der die Lage der Zellen fortlaufend graphisch darstellte.

Das mikroskopische Bild wurde über ein aufgesetztes Umlenkprisma und einen Umlenkspiegel auf eine opake Acetatfolie projiziert. Somit konnte eine zweite Person die Perikaria bzw. Kerne der 1250-fach vergrößerten Nervenzellen mit einem Scheibenplanimeter umfahren. Auch dieses Gerät war mit einem Vorwärts-Rückwärts-Zähler verbunden. Die so erhaltenen drei Meßwerte (x-Koordinate, y-Koordinate und Zellgröße) wurden zusammen mit einer Codenummer für Perikarien, Kerne, Begrenzungslinien etc. und einer fortlaufenden Registriernummer über ein Interface auf einen Schreibautomaten übertragen. Dieser fertigte zu den Protokollen gleichzeitig Lochstreifen für die weitere Datenverarbeitung an.

5. Meßvorgang

Vorab wurde jedem ausgewählten histologischen Schnitt über den Schreibautomaten ein Kennsatz beigegeben, der Angaben wie Fallnummer, gemessene Region, Färbung, Schnittdicke und Vergrößerung enthielt und zur Identifizierung bei der rechnerischen Auswertung diente.

Nach fester Einspannung des Präparates in den Objekthalter des Mikroskops wurde bei schwacher Übersichtsvergrößerung (10er Objektiv) ein Nullpunkt gesucht. Hierfür diente eine auffallende Struktur wie z. B. eine markante Gefäßendothelzelle. Eine Lageskizze wurde zur späteren Wiederauffindung angefertigt. Außerdem war bei der Wahl des Nullpunkts zu beachten, daß das Meßareal im positiven Bereich des Koordinatensystems lag.

Anschließend wurde die Mark-Rinden-Grenze und die Rindenobergrenze durch Kurvenpunkte im Abstand von etwa 100 μ nacheinander eingestellt, geplottet und auf Lochstreifen festgehalten.

So konnten die Rindenober- und Rindenuntergrenze durch Verbindung der einzelnen Kurvenpunkte von Hand in das Plotterbild eingezeichnet werden. Gleichzeitig entstand ein Datensatz der entsprechenden Kurvenzüge zur Analyse auf dem Prozeßrechner. Das Meßfeld wurde nun in Zeilen von 50 μ Breite parallel zur x-Achse unterteilt. Die Zeile mit dem höchsten y-Wert wurde zuerst eingestellt und ihre Ober- und

Untergrenze mit einem Tonsignal versehen. Bei hoher Vergrößerung (100er Objektiv, Ölimmersion) wurde jede innerhalb des Zeilenbereiches liegende Nervenzelle angesteuert, so daß ein im Okular befindliches Fadenkreuz im Zentrum des Nukleolus zu liegen kam. Die zweite Person konnte jetzt Perikarion und Nukleus planimetrieren und durch Betätigung einer Taste die Resultate auf Lochstreifen abspeichern. Vor jedem Meßvorgang mußte das Zählwerk des Planimeters auf Null zurückgestellt werden. Erst dann konnte mit einer Fahrlupe, die im Zentrum einen Punkt zum Visieren hatte, das Perikarion und - mit veränderter Codenummer - der Nukleus umfahren werden.

Um den primären Schnittdickenfehler gering zu halten, wurden nur Nervenzellen mit deutlich erkennbarem Nukleolus berücksichtigt (HAUG '62 und '67). Weiter wurde vereinbart, daß Zellen, deren Nukleolus auf der Zeilengrenze lag, an der Obergrenze der Zeile mitgezählt, an der Untergrenze aber der nächsten Zeile beigemessen wurden. Nach jeder Meßzeile wurde der Koordinatennullpunkt überprüft.

Mit dieser Methode war es möglich etwa 150 Nervenzellen mit Kern pro Stunde zu vermessen. Insgesamt wurden ca. 30000 Zellen in die Analyse einbezogen.

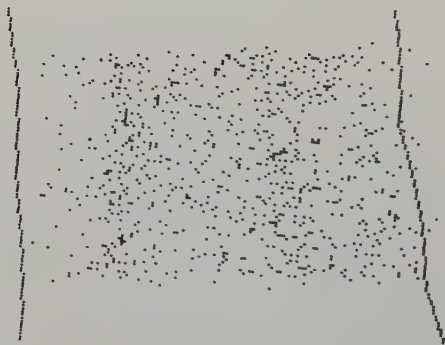
6. Datenverarbeitung

Die gespeicherten Daten wurden an einem Prozeßrechner (IBM 1130, Zentrale Rechananlage des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie) mit Hilfe des eigens entwickelten Programmes TOGA (TOpographische GrößenAnalyse, BRAUNSCHEBER et al. '76) analysiert und unter verschiedenen Gesichtspunkten zur Darstellung gebracht. An die Zentraleinheit des Rechners angeschlossen waren zwei Bandeinheiten, Zeilendrucker, Karteneinheit, ein Speicheroszilloskop mit Fotoeinrichtung und ein x-y-Plotter.

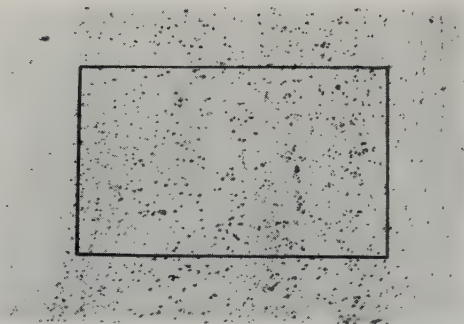
Vom Lochstreifen wurden die Meßwerte zunächst auf Magnetplatte eingelesen. Nach Kontrolle und evt. erforderlicher Nachkorrektur der Daten mittels Monitor an der Konsole erfolgte die Abspeicherung auf Magnetband. So konnte man jederzeit die gemessenen Schnitte von Band auf Platte zurücklesen und folgende Darstellungsarten und Analysen durchführen:

a) Darstellung der Zellen nach bestimmten Zellgröße-, Zelldichte- oder Grauwertklassen. Hierzu wurde auf dem Monitor ein zweidimensionales Bild generiert, wobei jede Zelle durch einen Punkt repräsentiert war (Cytotopogramm, Abb. 2 a, b). Möglich war auch die Darstellungart in flächengetreuen Kreisen.

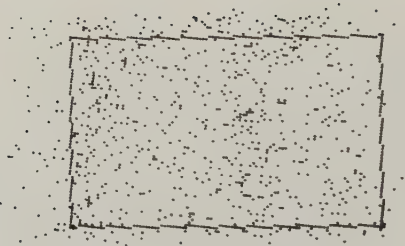
b) Darstellung von absoluten Histogrammen auf dem Bildschirm (Abb. 3) und summierenden prozentualen Histogrammen mittels des x-y-Schreibers. Die Histogramme demonstrierten die Häufigkeitsverteilung der Nervenzellen



a)



b)



c)

Abb. 2 Computerdarstellung der gemessenen Nervenzellen: Fall A 1 (Gyrus rectus)

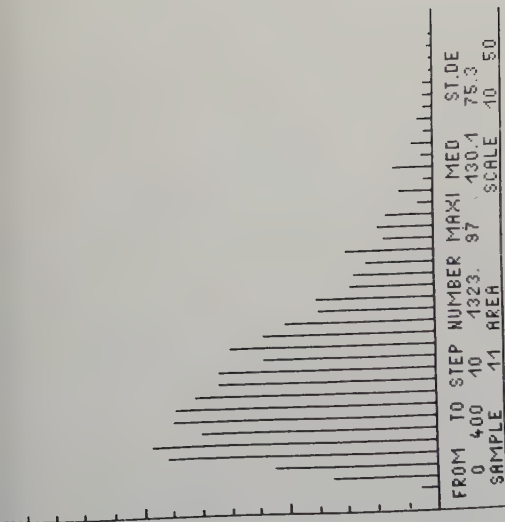
a) Cytotopogramm aller vermessenen Nervenzellen des Schnittes:

Jeder Punkt repräsentiert eine Nervenzelle.

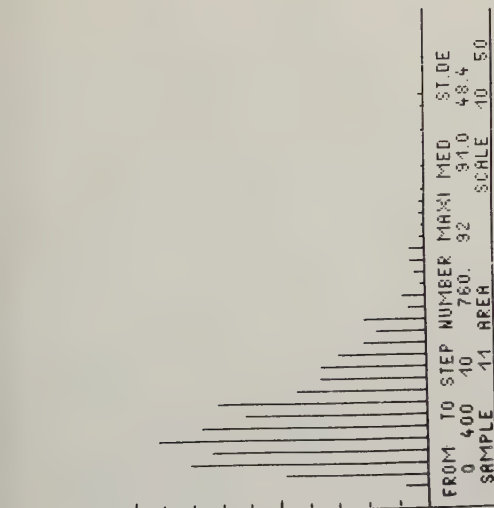
Die Kurven markieren Rindenobergrenze und Rinden-Mark-Grenze.

b) Histologisches Präparat (Färbung nach NISSL) mit eingezeichnetem Messfeld

c) Messfeld (Breite: 875 μ) im Cytotopogramm



Fall K 6



Fall A 4

Abb. 3 Absolute Histogramme zweier charakteristischer Einzelfälle (Computerbild)

Abszisse: Zellgrößeklassen von $0-10 \sqrt{u^2}$ bis $390-400 \sqrt{u^2}$
 Ordinate: Nervenzellzahl in der jeweiligen Größenklasse

(Große Teilung: 50 Zellen)

Zusätzlich angegeben werden: Anzahl der vermessenen Zellen (Number), Zellzahl in der höchsten Säule (Maxi), Mittelwert (Med) und Standardabweichung (St. De.) der Nervenzellgröße.

in den einzelnen Größeklassen. Da alle Histogramme auf Lochkarten gestanzt wurden, bestand die Möglichkeit der Anfertigung von Summenhistogrammen, die mehrere Schnitte zusammenfaßten, durch einfache Addierung der entsprechenden Kartenstapel.

c) Beliebige Flächenabschnitte konnten mittels eingeebener Eckwerte durch Polygonzüge markiert und gesondert untersucht werden. So wurden die ausgewählten Abschnitte der Hirnrinde in einem genau senkrecht zur Rindenoberfläche liegenden 875μ breiten Rechteck analysiert (Abb. 2 c). Die Herauszeichnung der einzelnen Rindenschichten erfolgte zuerst über den an das Mikroskop gekoppelten x-y-Plotter. Anschließend wurden die so ermittelten Grenzen mit einem vom Monitor abfotografierten Cytotopogramm verglichen, auf dem nur die Nervenzellen von 0 - $100 \mu^2$ oder die großen Neuronen selektiv dargestellt wurden. Damit ergab sich eine exakte Abgrenzung der einzelnen Rindenschichten.

d) Auch die gemessenen Nervenzellkerne konnten auf analoge Art verarbeitet werden. Zusätzlich ließ sich das Zell-Kern-Verhältnis am Bildschirm optisch demonstrieren.

ERGEBNISSE

1. Nervenzellzahl und Nervenzelldichte

Schon die bloße Betrachtung der Cytotopogramme zweier charakteristischer Einzelfälle aus jeder Vergleichsgruppe (Abb. 4) vermittelt einen ungefähren Eindruck der Nervenzellminderung bei Morbus ALZHEIMER.

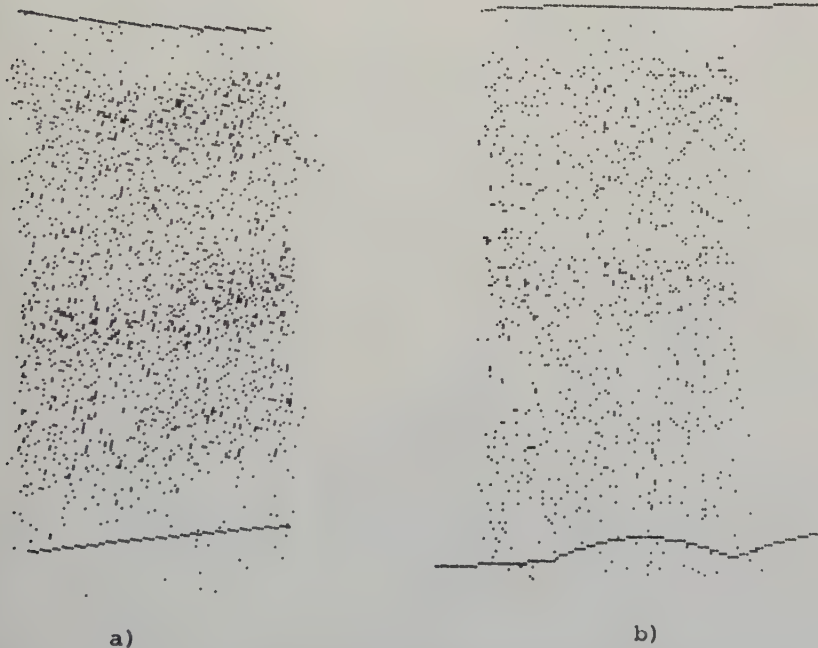


Abb. 4 Cytotopogramme charakteristischer Einzelfälle
(Gyrus cinguli)
a) Kontrollgruppe, b) Morbus ALZHEIMER

Exakte Meßdaten sind aus den Tabellen 3 und 4, Spalte 2 ersichtlich: In beiden untersuchten Regionen (Gyrus cinguli, Gyrus rectus) schwankte die Nervenzellzahl innerhalb der Kontrollgruppe und bei Morbus ALZHEIMER individuell. Es war jedoch in allen Fällen von Morbus ALZHEIMER eine eindeutige Nervenzellreduzierung erkennbar (Abb. 5). Die Fälle A 1 - A 4 lagen deutlich unter dem Niveau von 1000 Nervenzellen (bezogen auf das Meßfeld im Gyrus cinguli). Interessanterweise bot der Fall A 5 (1012 Nervenzellen/Meßfeld), wie die histologische Voruntersuchung ergeben hatte, eine mittelgradige Ausprägung anderer typischer Veränderungen in Form von Primitivplaques, während ALZHEIMERSche Fibrillenveränderungen fehlten.

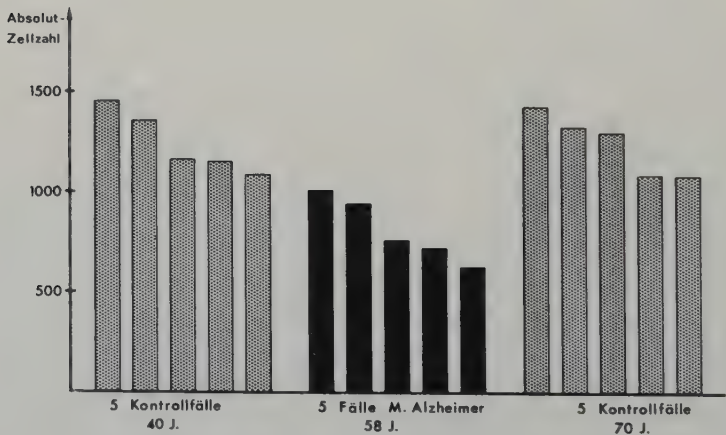


Abb. 5 Absolute Nervenzellzahlen in den untersuchten Meßfeldern (Gyrus cinguli).
Fälle innerhalb der Vergleichsgruppen der Größe (Nervenzellzahl) nach angetragen.

Der statistische Vergleich beider Kollektive mit Hilfe des WILCOXON-Testes ergab im Gyrus cinguli hochsignifikante Unterschiede (Testniveau 0,01).

Da die für den Gyrus rectus ermittelten Meßergebnisse auch bei statistischer Auswertung (signifikante Unterschiede im WILCOXON-Testverfahren, Testniveau 0,02) gute Kongruenz mit den Daten des Gyrus cinguli zeigten, war eine Beschränkung in dieser Region auf geringere Fallzahlen zu rechtfertigen.

Im Durchschnitt betrug der Nervenzellverlust im Bereich des Gyrus cinguli 34,9 %. Der prozentuale Nervenzellausfall im Gyrus rectus lag unter Berücksichtigung kleinerer Vergleichsgruppen von 4 Kontrollfällen und 3 Fällen Morbus ALZHEIMER bei 32,3 %.

Setzte man die ermittelte Nervenzellverminderung in Relation zur Erkrankungsdauer (laut Anamnese im Krankenblatt), so zeichnete sich eine lineare Abhängigkeit ab (Abb. 6). Dies bedeutet, daß mit Fortschreiten der Krankheit die Nervenzellen der Großhirnrinde konstant abzunehmen scheinen, ohne daß dies mit der klinischen Symptomatik in Einklang stehen muß.

Die Nervenzelldichte (Zellen pro mm^2 bei einer Schnittdicke von 15 μ) war im Gyrus cinguli im Mittel um 31,4 %, im Gyrus rectus um 16,8 % verringert. Diese Diskrepanz war Ausdruck der unterschiedlich starken Rindenschumpfung in beiden Arealen: Unter Einbeziehung der II. - VI. Rindenschicht wurde im Gyrus cinguli eine Rindenverschrumpfung von 5,2 % bei Morbus ALZHEIMER errechnet, im Gyrus

rectus aber von 12,4 %. Eine Übersicht zeigt Tabelle 5.

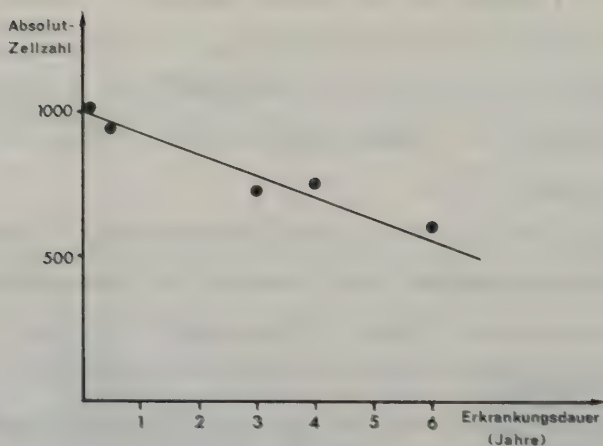


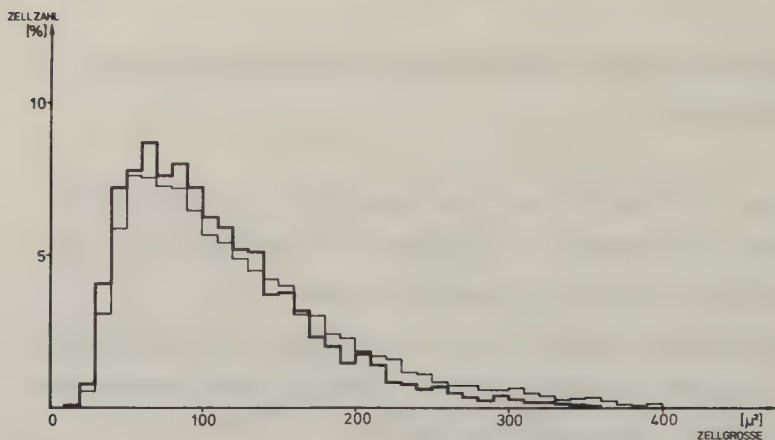
Abb. 6 Absolute Nervenzellzahlen pro Meßfeld (Gyrus cinguli) der 5 Fälle von Morbus ALZHEIMER, aufgetragen in Abhängigkeit von der vermutlichen Krankheitsdauer (laut Anamnese).

2. Nervenzellgröße, Grauwert und Verteilungsmuster des Zellverlustes

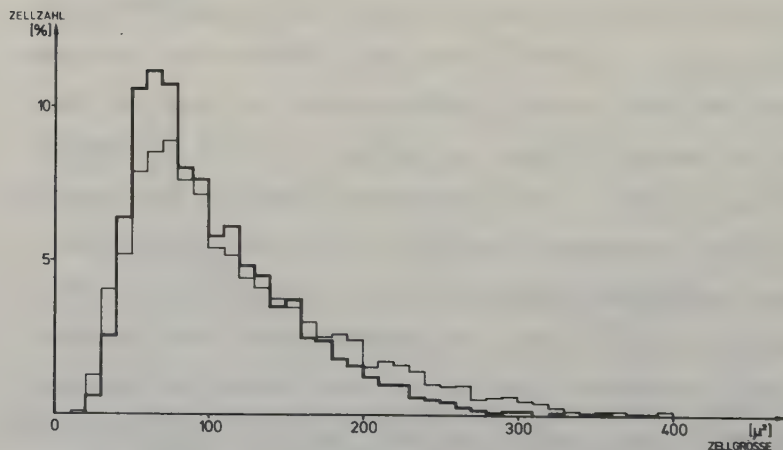
Bei den Mittelwerten der Nervenzellgröße (Perikarienfläche) war eine stärkere individuelle Variationsbreite vorhanden (Tab. 3 und 4, 3. und 4. Spalte).

Im Durchschnitt verringerte sich die mittlere Nervenzellgröße bei Morbus ALZHEIMER um 11,3 % im Gyrus cinguli und 12,6 % im Gyrus rectus (Tab. 6).

Um die Häufigkeitsverteilung der gemessenen Zellflächen graphisch darzustellen, wurden Histogramme angefertigt, auf deren x-Achse die Zellgröße (Größenklassenbreite $10 \mu^2$) und deren y-Achse die Nervenzellzahl in Prozenten angetragen ist (Abb. 7). Bei der Betrachtung derartiger Histogramme fiel auf, daß sowohl im Gyrus cinguli als auch im Gyrus rectus im Bereich kleiner Zellgrößen die Kurve der ALZHEIMER-Fälle (in Abb. 7 dick ausgezogen) oberhalb der Kontrollkurve (dünn ausgezogen) verläuft. Im oberen Größeklassenbereich (große Nervenzellen) zeichnet sich hingegen die Kontrollkurve durch höhere Prozentwerte aus. Dies bedeutet: Bei Morbus ALZHEIMER sind relativ mehr kleine Nervenzellen vorhanden zu Ungunsten der großen Neuronen. Noch deutlicher wird dieses Resultat aus einer summierenden prozentualen Auftragung (Computer-Plotterbild, Abb. 8): Die Kurve der Fälle von Morbus ALZHEIMER (gestrichelt) steigt wesentlich steiler an und erreicht in einer kleineren Größenklasse 100 %. Im Gegensatz dazu kennzeichnet die Kontrollkurve (durchgezogen) in beiden untersuchten Regionen ein flacherer Verlauf.



a) Gyrus cinguli



b) Gyrus rectus

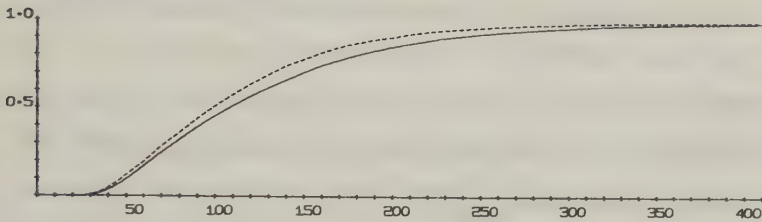
Abb. 7 Prozentuale Histogramme sämtlicher ausgewerteter Meßfelder.

Dünne Linie: Alle vermessenen Kontrollfälle

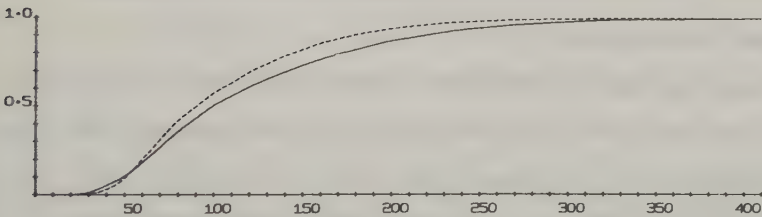
Dicke Linie: Alle Fälle Morbus ALZHEIMER

Abszisse: Zellgrößeklassen von 0-10 μ^2
bis 390-400 μ^2

Ordinate: Prozentuale Nervenzellzahl



a) Gyrus cinguli



b) Gyrus rectus

Abb. 8 Summierende prozentuale Histogramme sämtlicher ausgewerteter Meßfelder (Computer-Plotter-Bild).

Durchgehende Linie: Alle Kontrollfälle

Gestrichelte Linie: Alle Fälle Morbus ALZHEIMER

Abszisse: Zellgrößeklassen wie in Abb. 7

Ordinate: Prozentuale Nervenzellzahl (1.0 = 100%)

Zwischen den einzelnen Häufigkeitswerten sind die Kurven durch Spline-Interpolation geglättet.

Ein statistischer Vergleich dieser ZellgröÙeverteilungen wurde nach der KOLMOGOROFF-SMIRNOFF-Methode und der χ^2 -Test durchgeführt. Hierbei ergab sich nach beiden Verfahren ein hochsignifikanter Unterschied (Wert nach der KOLMOGOROFF-SMIRNOFF-Statistik $\frac{m \cdot n}{m+n} D_{m,n} = 4,13$, nach der χ^2 -Statistik $\chi^2_{14} = 109,5$; Testschwelle in beiden Fällen weit unter 0,0001 %). Interessant dabei war die Feststellung, daß 70 % des signifikanten Unterschiedes auf Unterschieden in den drei größten ZellgröÙeklassen ($> 170 \mu^2$) beruhten. Die weiterhin angestellte Ähnlichkeitsanalyse (Cluster-Analyse) konnte, wie schon aus den Absolutzahlen zu vermuten war, keine Homogenität innerhalb der Vergleichsgruppen nachweisen.

Der Grauwert oder umgekehrte Grau-Zell-Koeffizient kombiniert die Parameter Nervenzellzahl und NervenzellgröÙe miteinander. Er ist gegeben durch das Verhältnis Zellfläche zu Gesamtfläche. Der Flächengrauwert wurde deshalb gewählt, weil dadurch die Meßdaten original, nicht durch Umrechnungen verändert, wiedergegeben werden. Dieser Grauwert erfuhr bei den Fällen von Morbus ALZHEIMER im Durchschnitt eine Abnahme um 39,2 % im Gyrus cinguli und entsprechend der stärkeren Rindenverschmälerung im Gyrus rectus eine Abnahme um 27,3 % (Tab. 6).

3. Größe der Nervenzellkerne, Zell-Kern-Verhältnis

Da eine Untersuchung der Nukleusgröße nicht unmittelbar die gestellte Thematik betraf, wurden nur orientierende Messungen an einem Teil der Gesamtkollektive vorgenommen. Diese stimmten bereits gut mit den Werten überein, die für die Perikariengröße ermittelt wurden.

Das prozentuale Histogramm (Abb. 9) erbrachte ein Verteilungsschema, das eine relative Verminderung der Kerne hoher Größeklassenbereiche zu Gunsten der kleineren Kerne bei Morbus ALZHEIMER demonstriert. Anschaulicher wird dies wieder aus der summierenden Auftragung (Abb. 10): Das für die Perikarien beschriebene Phänomen - steilerer Anstieg der Kurve bei Morbus ALZHEIMER (gestrichelt in Abb. 10) - lag auch bei den Kernen in beiden Regionen vor.

Die mittlere Nervenzellkerngröße nahm bei Morbus ALZHEIMER im Gyrus cinguli um 10,6 %, im Gyrus rectus um 12,3 % ab, was ebenso in Analogie zur Abnahme der durchschnittlichen Nervenzellgröße stand.

Somit blieb das sich ergebende Zell-Kern-Verhältnis in groben Grenzen unverändert.

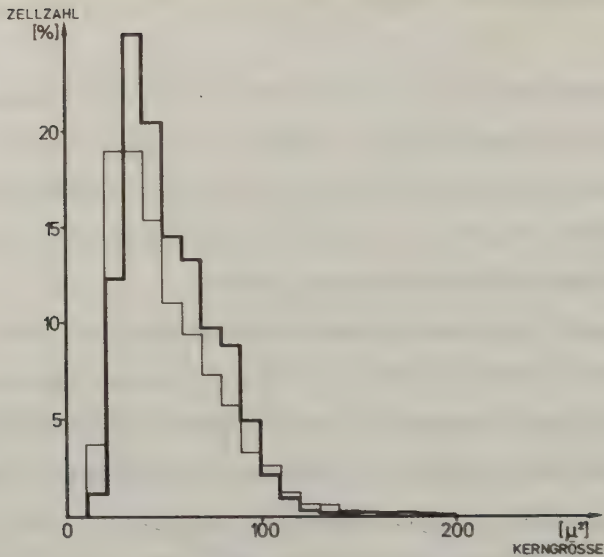


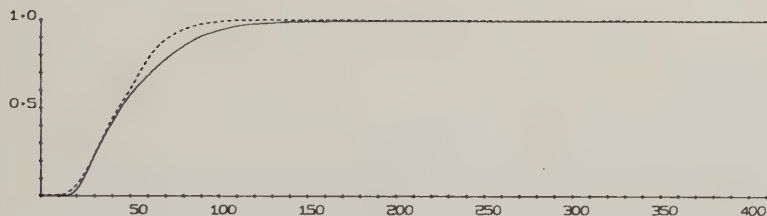
Abb. 9 Prozentuales Histogramm aller Kernmessungen
 (Gyrus cinguli).

Dünne Linie: Kontrollfälle

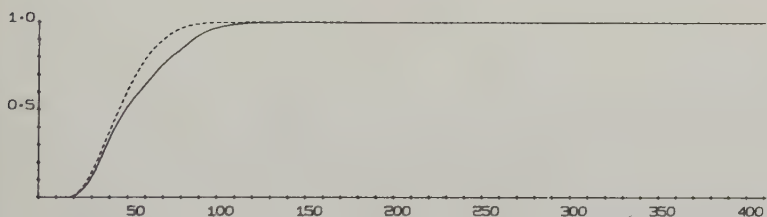
Dicke Linie: Morbus ALZHEIMER

Abszisse: Kerngrößeklassen von 0-10 μ^2
 bis 190-200 μ^2

Ordinate: Prozentuale Anzahl der Nervenzellkerne
 in den einzelnen Größeklassen



a) Gyrus cinguli



b) Gyrus rectus

Abb. 10 Summierende prozentuale Histogramme aller vermessenen Nervenzellkerne.

Durchgehende Linie: Kontrollfälle

Gestrichelte Linie: Morbus ALZHEIMER

Abszisse: Kerngrößeklassen von 0-10 μ^2
bis 390-400 μ^2

Ordinate: Prozentuale Anzahl der Nervenzellkerne (1.0 = 100%)

Kurven zwischen den einzelnen Häufigkeitswerten durch Spline-Interpolation geglättet.

4. Analyse der Schichten der Hirnrinde

a) Bestimmung der Schichtgrenzen

Die Schichtgrenzen wurden im Anschluß an den Meßvorgang mit Hilfe des an das Mikroskop gekoppelten x-y-Schreibers auf transparentes Millimeterpapier gezeichnet. Besonders bei den Fällen von Morbus ALZHEIMER war mit dieser Methode eine eindeutige Abgrenzung der einzelnen Rindenschichten nicht immer optimal möglich. Zur Lösung dieses Problems wurde das Computercytotopogramm durch systematische Ausblendung bestimmter Zellgrößeklassen solange variiert, bis eine Schichtung erkennbar war. Durch selektive Darstellung der kleinen Nervenzellen (meist im Größebereich von 0 - 100 μ^2) hoben sich die beiden Körnerschichten deutlich von den übrigen ab (Abb. 11 b). Derselbe Effekt ließ sich auch durch Abbildung aller Zellen eines hohen Dichtebereiches erzielen (Abb. 11 c). Eine Abtrennung der VI. Schicht von Schicht V war am besten durch Ausblendung der großen Neuronen ($> 200 \mu^2$) möglich. So konnte durch Vergrößerung der abfotografierten Cytotopogramme auf den Maßstab der gezeichneten Plotterkurven im direkten Vergleich eine genaue Schichtabgrenzung getroffen werden.

b) Tiefe der einzelnen Rindenschichten

Es konnte festgestellt werden, daß die Verschmälerung der Hirnrinde bei Morbus ALZHEIMER im Gyrus cinguli hauptsächlich in den oberen Schichten (II und III) lokalisiert war. Während die Tiefe der II. und III. Schicht im Mittel um 11,8 % abnahm, waren die Schichten IV, V, VI im Vergleich zu den Kontrollfällen nur um 2,1 % vermindert. Im Gyrus rectus, wo die gesamte Rindenverschmächting stärker ausgeprägt war, scheint ein anderes Verteilungsmuster vorzuliegen: Hier wurde für die Schichten II und III eine Abnahme der durchschnittlichen Rindentiefe um 10,9 %, für die drei tieferen Schichten (IV, V, VI) um 23,8 % ermittelt. Die Mittelwerte der Meßergebnisse jeder einzelnen Schicht sind in Tabelle 7, 2. Spalte dargestellt.

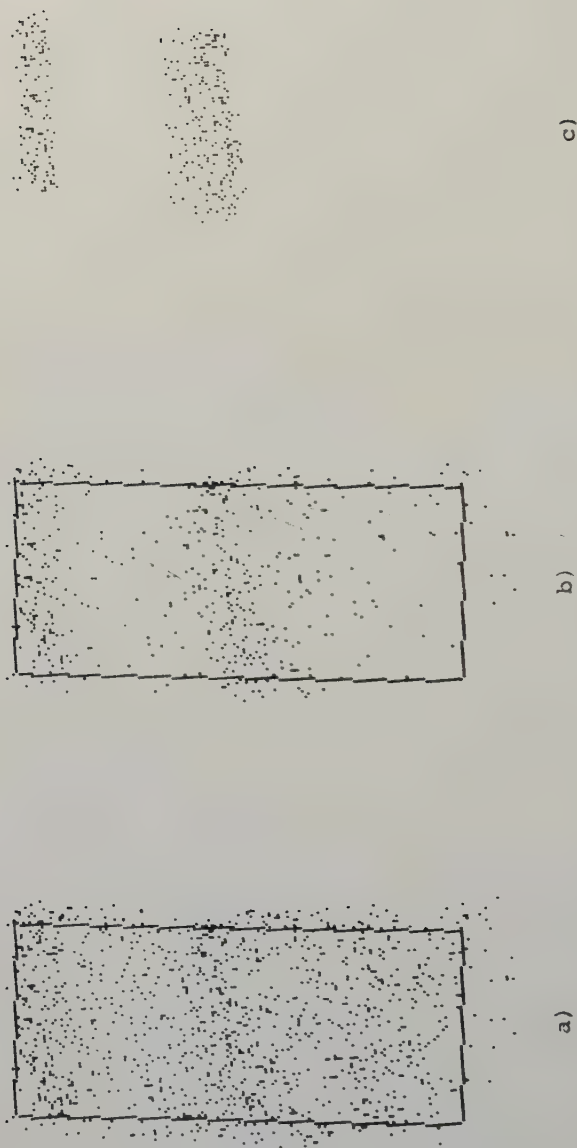


Abb. 11 Cytotopogramme zur Bestimmung der Schichtgrenzen (Beispiel: Fall K 10)

- a) Messfeld mit allen registrierten Nervenzellen
- b) Selektive Darstellung kleiner Nervenzellen ($0-100 \mu^2$)
- c) Selektive Darstellung Bereiche hoher Nervenzelldichte

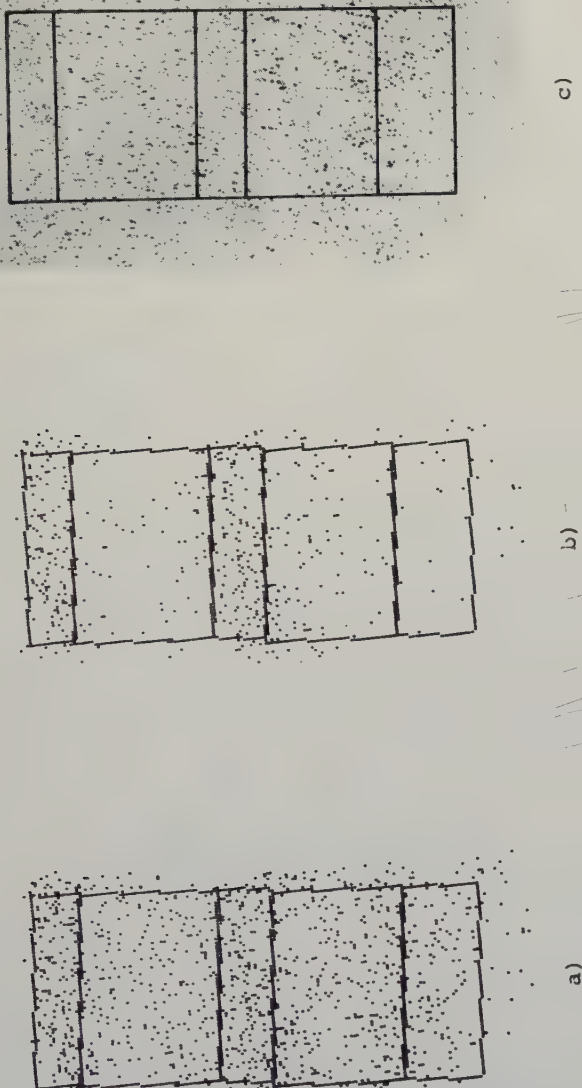


Abb. 12 Schichtgrenzenbestimmung (Fortsetzung)

- a) Selektive Darstellung kleiner Nervenzellen mit Markierung der Schichtgrenzen
- b) Schichtgrenzen im Cytotopogramm aller vermessener Nervenzellen
- c) Schichtgrenzen in das histologische Präparat (Färbung nach JISSL) übertragen

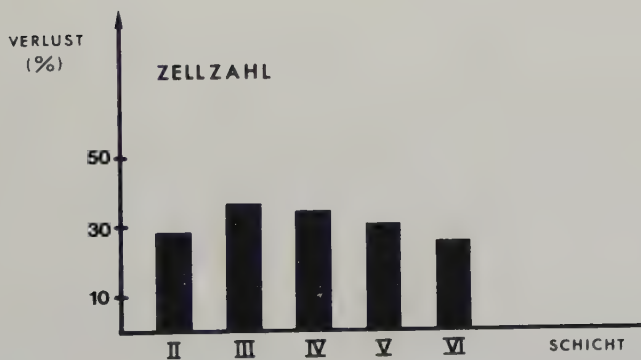
c) Nervenzellzahl in den einzelnen Rindenschichten

Ebenso wie die Verschmächting der Rindenschichten, stellte sich auch der Nervenzellausfall in den beiden Regionen unterschiedlich dar. Im Gyrus cinguli war dementsprechend ein stärkerer Befall der oberen Schichten vorhanden, während der Gyrus rectus eine gleichmäßigere Beteiligung aller Rindenschichten bot.

Im einzelnen hieß das: Die Nervenzellen in den Schichten II und III des Gyrus cinguli waren bei Morbus ALZHEIMER im Mittel um 38,0 %, in Schicht IV um 44,5 % verringert. Wesentlich geringer war die Abnahme der Nervenzellen in der V. und VI. Schicht mit 26,6 % ausgeprägt (Abb. 13 a). Bei der Verminderung der Neuronen im Gyrus rectus - 33,3 % in den Schichten II, III und 30,8 % in den Schichten IV, V, VI - wurden keine größeren Differenzen zwischen den einzelnen Abschnitten deutlich (Abb. 13 b). Eine Zusammenstellung der einzelnen Meßwerte findet sich in Tabelle 7, 3. Spalte.



a) Gyrus cinguli



b) Gyrus rectus

Abb. 13 Prozentualer Nervenzellausfall in den einzelnen Rindenschichten bei Morbus ALZHEIMER

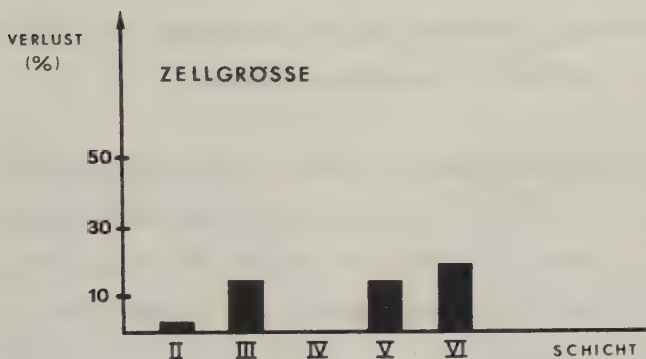
d) Nervenzellgröße in den verschiedenen Rindenschichten

Die getroffene Feststellung, daß die Verminderung der Nervenzellgröße hauptsächlich zu Lasten der großen Neuronen ging, fand auch bei der Schichtenanalyse ihre Bestätigung. In den Schichten mit kleinzelligen Populationen war der prozentuale Größeverlust der Perikarienfläche nur geringgradig ausgeprägt oder nicht existent.

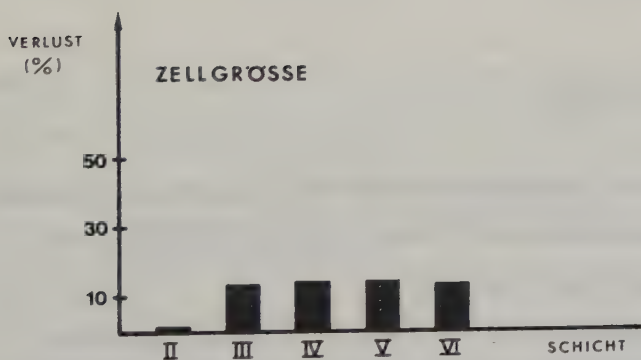
Dies traf für beide Körnerschichten im Gyrus cinguli zu: Die Perikarien waren bei Morbus ALZHEIMER in Schicht II um 3,9 %, in Schicht IV überhaupt nicht verkleinert gegenüber den Kontrollfällen (Abb. 14 a).

Im Gyrus rectus war in der Lamina granularis externa die Nervenzellgrößeminderung mit 1,9 % noch etwas geringer als im Gyrus cinguli. Die Untersuchung der IV. Schicht aber erbrachte fast die gleiche Zellgrößenabnahme (14,4 %) wie in den Schichten mit großen Nervenzellen (Abb. 14 b). Im Bereich der Pyramidenzellschichten war in beiden vermessenen Regionen die Verminderung der Perikarienfläche mit 14 - 16 % annähernd gleich stark vorhanden.

Die durchschnittlichen Meßergebnisse im einzelnen sind in Tabelle 8, 2. und 3. Spalte wiedergegeben.



a) Gyrus cinguli



b) Gyrus rectus

Abb. 14 Durchschnittliche prozentuale Verminderung der Nervenzellgröße (Perikarienfläche) in den einzelnen Rindenschichten bei Morbus ALZHEIMER

5. Orientierender Vergleich der Nervenzellzahl und Nervenzellgröße im Verlaufe der normalen Alterung

Die 10 Kontrollfälle wurden in zwei gleich große Gruppen unterteilt (K 1 - K 5, K 6 - K 10) mit einem Durchschnittsalter von 39,8 und 70 Jahren. Mit den beschriebenen Verfahren wurden beide Kollektive miteinander verglichen.

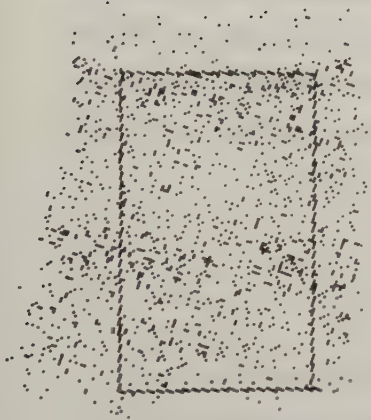
a) Rindentiefe

Die durchschnittliche Rindentiefe unter Einbeziehung der II. - VI. Schicht lag bei der älteren Vergleichsgruppe mit 2249 μ etwas höher als im Falle des jüngeren Kollektives (2035 μ).

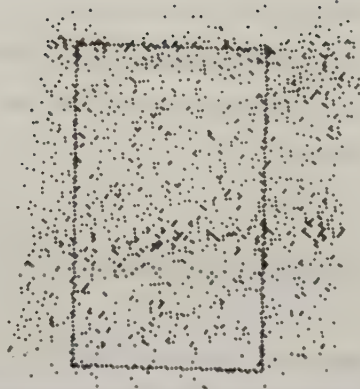
b) Nervenzellzahl

Wie schon die Cytotopogramme optisch wiedergeben, bestanden keine wesentlichen Unterschiede in der Anzahl der Nervenzellen (Abb. 15).

Eine Gegenüberstellung der genauen Meßwerte erbrachte einen durchschnittlichen Nervenzellverlust von 0,6 % bei der älteren Gruppe (Tab. 9, 2. Spalte). Der aufgrund von je 3 Vergleichsfällen aus jeder Gruppe kürzlich von uns angegebene Nervenzellausfall von 4,9 % (MEHRAEIN et al. '76) verringerte sich durch Vergrößerung der Kollektive auf den obigen Wert.



a)



b)

Abb. 15 Cytotopogramm je eines Falles aus dem jüngeren
und dem älteren Vergleichskollektiv

a) Fall K 4 (46 Jahre)

b) Fall K 7 (70 Jahre)

Dargestellt ist das Meßfeld mit allen registrier-
ten Nervenzellen.

Es kann daher festgestellt werden, daß trotz individueller Schwankungen insgesamt keine nennenswerten Differenzen zwischen den verschiedenen Altersstufen auftraten. Freilich muß betont werden, daß infolge der geringen Fallzahl keine abschließenden Aussagen über dieses Problem zulässig sind.

c) Nervenzellgröße

Auch die mittlere Nervenzellgröße verringerte sich bei der älteren Vergleichsgruppe nur um 1,9 % (Tab. 9, Spalte 3 und 4).

Bei Darstellung der relativen Häufigkeiten (Abb. 16) konnten die beiden Funktionen nicht deutlich von-einander getrennt werden. In der summierenden prozentualen Auftragung (Abb. 17) ist im Gegensatz zum differentiellen Kurvenverlauf bei Morbus ALZHEIMER keine sichtbare Divergenz der Kurven anzutreffen.

Entsprechend ausgeführte statistische Vergleiche nach KOLMOGOROFF-SMIRNOFF und der χ^2 -Methode ergaben infolge der Variationsbreite der Einzelfälle signifikante Unterschiede. Beachtlich dabei war aber, daß diese Differenzen in der Nervenzellgröße nicht wie im Vergleich Morbus ALZHEIMER - Kontrollgruppe aufgrund der großen Nervenzellen zustande kamen. Vielmehr ließ sich hier ein Anteil von fast 50 % des Gesamtunterschiedes auf Unterschiede in den beiden niedrigsten Zellgrößeklassen (0-50 μ^2) zurückführen.

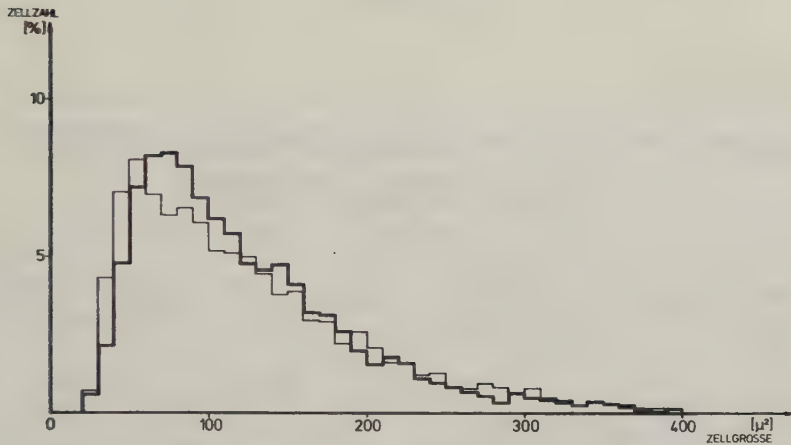


Abb. 16 Prozentuales Histogramm aller vermessenen Kontrollfälle (Gyrus cinguli).

Dünne Linie: Jüngerer Kollektiv (40 Jahre)

Dicke Linie: Älteres Kollektiv (70 Jahre)

Abszisse: Zellgrößeklassen von 0-10 μ^2
bis 390-400 μ^2

Ordinate: Prozentuale Nervenzellzahl

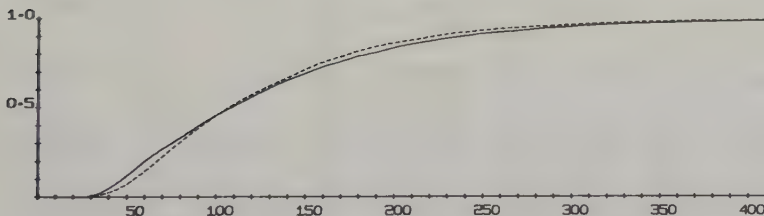


Abb. 17 Summierendes prozentuales Histogramm aller Kontrollfälle (Gyrus cinguli).

Durchgehende Linie: Durchschnittsalter 40 Jahre

Gestrichelte Linie: Durchschnittsalter 70 Jahre

Koordinaten wie in Abb. 16 (1.0 = 100%)

- 42 -
Tabelle 3

Gyrus cinguli

Material	Absolut- Zellzahl	Mittelwert Zellgröße (μ^2)	Standard- Abweichung (μ^2)	Grauwert
A 1	721	119,0	70,3	0,0437
A 2	601	96,1	45,9	0,0449
A 3	941	122,7	66,2	0,0540
A 4	760	91,0	48,4	0,0432
A 5	1012	121,5	66,2	0,0640
K 1	1086	135,4	81,8	0,0875
K 2	1152	141,8	96,5	0,0970
K 3	1359	139,4	88,2	0,1163
K 4	1162	104,7	52,9	0,0552
K 5	1457	116,7	70,2	0,0993
K 6	1323	130,1	75,3	0,1028
K 7	1070	121,8	73,8	0,0664
K 8	1294	113,8	55,5	0,0668
K 9	1424	113,5	68,2	0,0896
K 10	1065	150,4	88,6	0,0724

Tabelle 4

Gyrus rectus

Material	Absolut- Zellzahl	Mittelwert Zellgröße (μ^2)	Standard- Abweichung (μ^2)	Grauwert
A 1	639	94,9	42,8	0,0490
A 2	656	100,1	51,0	0,0524
A 4	598	115,1	59,8	0,0688
K 1	796	134,7	74,7	0,0754
K 4	1020	91,3	58,3	0,0748
K 7	860	120,4	70,9	0,0800
K 10	1053	128,8	64,1	0,0774

Tabelle 5

	Rindentiefe: II. - VI. Schicht (Mittel)	Absolut- Zellzahl (Mittel)	Nervenzell- dichte /mm ²
a) Gyrus cinguli			
5 Fälle Morbus ALZHEIMER	2031,0 /u	807,0	453,18
10 Kontroll- fälle	2142,2 /u	1239,2	660,43
Prozent. Verlust bei M. ALZHEIMER	5,2 %	34,9 %	31,4 %
b) Gyrus rectus			
3 Fälle Morbus ALZHEIMER	1428,0 /u	631,0	542,83
4 Kontroll- fälle	1630,0 /u	932,3	652,74
Prozent. Verlust bei M. ALZHEIMER	12,4 %	32,3 %	16,8 %

Tabelle 6

	Nervenzell- größe (Mittel)	Standard- Abweichung	Grauwert
a) Gyrus cinguli			
5 Fälle Morbus ALZHEIMER	111,8 μ^2	63,2 μ^2	0,0506
10 Kontroll- fälle	126,1 μ^2	77,1 μ^2	0,0833
Prozent. Verlust bei M. ALZHEIMER	11,3 %		39,2 %

b) Gyrus rectus

3 Fälle Morbus ALZHEIMER	103,1 μ^2	52,1 μ^2	0,0559
4 Kontroll- fälle	117,9 μ^2	68,7 μ^2	0,0769
Prozent. Verlust bei M. ALZHEIMER	12,6 %		27,3 %

Tabelle 7

Schicht	Rindentiefe		Absolutzellzahl		Nervenzell-	
	(Mittel)		(Mittel)		dichte	
	(/u)				(/mm ²)	
	A	K	A	K	A	K

a) Gyrus cinguli

II	241,4	275,7	128,0	208,6	613,0	870,5
III	559,2	632,2	220,0	352,3	450,3	637,8
IV	251,4	261,5	118,2	213,0	540,5	941,3
V	512,6	497,0	192,4	277,3	429,7	640,1
VI	474,4	487,9	149,6	188,9	361,5	443,2

b) Gyrus rectus

II	207,7	200,5	121,7	170,0	666,5	972,6
III	463,0	552,0	168,3	265,0	415,0	548,9
IV	171,7	231,0	127,7	194,3	844,0	962,1
V	294,0	374,5	132,3	190,3	543,0	580,4
VI	204,0	273,5	82,7	111,0	461,1	464,9

Mittelwerte der Meßergebnisse bei

A : 5 Fällen Morbus ALZHEIMER

K : 10 Kontrollfällen

bzw.

A : 3 Fällen Morbus ALZHEIMER

K : 4 Kontrollfällen

Gyrus cinguli

Gyrus rectus

Tabelle 8

Schicht	Nervenzellgröße		Standard-		Grauwert	
	(Mittel)		Abweichung			
	(μ^2)		(μ^2)			
	A	K	A	K	A	K
a) Gyrus cinguli						
II	83,9	86,6	36,3	44,4	0,0514	0,0754
III	112,9	132,3	58,8	76,0	0,0508	0,0844
IV	111,5	111,4	73,7	78,2	0,0602	0,1049
V	125,8	147,3	79,5	91,5	0,0540	0,0943
VI	115,8	143,9	44,8	62,0	0,0418	0,0639
b) Gyrus rectus						
II	73,7	75,1	29,9	34,2	0,0491	0,0731
III	119,0	137,8	58,4	75,6	0,0493	0,0756
IV	82,3	96,2	39,7	56,9	0,0695	0,0926
V	117,9	137,5	54,4	74,7	0,0639	0,0798
VI	122,2	141,3	45,9	58,0	0,0563	0,0657

Tabelle 9

	Absolut- Zellzahl (Mittel)	Nervenzell- größe (Mittel)	Standard- Abweichung
5 Fälle Durch- schnittsalter 40 Jahre	1243,2	127,3 μ^2	80,4 μ^2
5 Fälle Durch- schnittsalter 70 Jahre	1235,2	124,9 μ^2	73,5 μ^2
Prozent. Verlust bei Durchschnitts- alter 70 Jahre	0,6 %	1,9 %	

D I S K U S S I O N

Methodisch bedingte Unterschiede erschweren den Vergleich der von uns ermittelten Meßwerte mit den Ergebnissen anderer Autoren.

Vielfach erstreckten sich Ergebnisse früherer Untersucher nicht auf Nervenzellen der Großhirnrinde. Gegenstand quantitativer Arbeiten am ZNS stellten häufig PURKINJE-Zellen des Kleinhirnes (HODGE 1894, ELLIS '20, HARMS '27, DELORENZI '31), einmal Zellen im ventralen Cochlearis-Kern (KONIGSMARK and MURPHY '70) oder Nervenfasern des Rückenmarkes (CORBIN and GARDNER '37, GARDNER '40) dar. Andere Untersuchungen, insbesondere aus älterer Zeit, analysierten zwar Nervenzellen in unterschiedlichen Regionen der Großhirnrinde, basierten aber auf optischen Schätzungen. Exakte Resultate wurden meist nur durch Verwendung äußerst zeitraubender Verfahren, wie die Markierung gezählter Zellen auf photographischen Abbildungen der histologischen Schnitte ermöglicht. Für die Festimmung der Zellgröße wurde folgende Methoden häufig verwendet: Messen von Länge und Breite der Zellkörper, Herauszeichnen der Zellen durch Camera-lucida-Projektion auf Millimeterpapier mit Auszählung der enthaltenen Planquadrate und in neuester Zeit die Auswertung durch Bildanalyse-Computer. Die Benützung der letztgenannten vollautomatischen Zellmeßgeräte für Fragestellungen im ZNS erfordert kritische Anmerkungen: Unterschiedliche

Chromatinstrukturen können Fehler bei der Größebestimmung induzieren, da der optische Kontrast der einzelnen Partikel den eigentlichen Meßparameter darstellt. Nervenzellen können nicht mit Sicherheit identifiziert werden (HENDERSON et al. '75). Da nur aufgrund der Zellgröße eine Differenzierung möglich ist, werden kleine oder evt. geschrumpfte Nervenzellen automatisch der Gruppe der Gliazellen zugeordnet.

Der Vorteil des von uns angewandten Verfahrens lag in der Kombination von Datenerfassung durch den Untersucher und Datenverarbeitung durch ein spezielles Computerprogramm. So war einerseits eine genaue Identifizierung der Nervenzellen bei noch vertretbarem Zeitaufwand möglich, andererseits eine rasche Analyse der gespeicherten Daten und deren Vergleich untereinander gewährleistet. Die zur Vermessung der Perikariengröße verwendete Methode der Planimetrierung eines direkten Projektionsbildes ist in der Meßgenauigkeit den übrigen Methoden mindestens gleichwertig. Eine mögliche Fehlerquelle infolge unterschiedlicher Beurteilung der Zellgrenzen durch verschiedene Beobachter konnte dadurch reduziert werden, daß sämtliche Messungen vom gleichen Untersucher vorgenommen wurden.

Bei der histologischen Präparation wurden vorallem Gewebefixierung und Schnittdicke unterschiedlich gehandhabt. Wir wählten die Celloidineinbettung und verzichteten auf die Paraffinbehandlung. Wegen regelmäßiger perizellulärer Artefakte erschien die Einbettung in Paraffin für quanti-

tative Auswertungen ungeeignet (COOK et al. '51).

Eine verlässliche Untersuchung legte COLON ('73) vor. Seine Auswertungen bezogen sich auf sehr schmale (40μ) Säulen aus verschiedenen Regionen der Großhirnrinde, wobei die Präparate eine große Schnittdicke (40μ) aufwiesen. Neben dem Abstand jeder Nervenzelle von der Rindenoberfläche ermittelte er noch den längsten Durchmesser jedes Nervenzellkernes und den darauf senkrecht stehenden Querdurchmesser. Der Verwendung dieser Methode bei so großer Schnittdicke haftet jedoch die Unsicherheit an, alle Nervenzellen im gesamten Fokussierbereich zu erfassen. Hinzu kommt, daß solche eindimensionalen Gradientenmessungen (nur Abstand von der Rindenoberfläche) angewandt bei so schmalen Präparatausschnitten keine Aussagen über laterale Zelldichteänderungen innerhalb der Schichten erlauben. Erst eine ausreichende Breite des Meßstreifens ermöglicht es, einen Eindruck von der Zellverteilung in den einzelnen Rindenschichten zu erhalten. Aus diesem Grunde legten wir unserer Analyse einen Rindenabschnitt von 875μ Breite zugrunde.

Diese wenigen Anmerkungen machen bereits deutlich, welche Vorsicht geboten erscheint, will man die Ergebnisse verschiedener Autoren mit den vorliegenden Daten vergleichen.

Unsere Ergebnisse konnten die Annahme eines Nervenzell-
ausfalles in der Großhirnrinde bei Morbus ALZHEIMER quan-
titativ verifizieren. Sie zeigen jedoch auch, daß der
Nervenzellverlust in unterschiedlich starker Ausprägung
vorliegen kann. Zwar sind die Nervenzellen statistisch
signifikant vermindert, über den Einzelfall ist jedoch
aufgrund des ermittelten Durchschnittswertes von 33 -
35 % keine bindende Aussage zulässig.

Dabei wird deutlich, daß der von anderen Autoren ange-
nommene Nervenzellausfall von ca. 60 % (COLON '73, SHEFER
'72) keinesfalls die Regel sein kann. COLON's Untersu-
chungsmaterial bildeten 3 Fälle von Morbus ALZHEIMER,
wobei 2 Patienten eine fünfjährige, ein Patient eine
dreijährige Krankheitsdauer aufwiesen. Zieht man diese
relativ lange Dauer der Erkrankung in Betracht, so er-
scheinen die dort ermittelten Werte etwas verständlicher.
Dennoch liegt der am längsten erkrankte Fall unserer Ana-
lyse (Krankheitsdauer laut Anamnese: 6 Jahre) noch 10 %
unter dem COLONschen Durchschnittswert.

Die ermittelte Verminderung der Perikariengröße stellt
ebenso einen Durchschnittswert dar, und kann nicht als
obligat für jeden Einzelfall angesehen werden. Für die
Interpretation der relativen Nervenzellhistogramme, die
größere Häufigkeiten in den niedrigeren Zellgrößeklassen
und kleinere Häufigkeitswerte im Bereich großer Nerven-
zellen erkennen ließen, bieten sich zwei Möglichkeiten an:
a) Der Nervenzellverlust erstreckt sich bevorzugt auf
große Neuronen. b) Die großen Nervenzellen sind vom

Schrumpfungsprozeß stärker befallen als die kleinen Zellen. Einen Anhaltspunkt für die letztere Version liefert die Schichtenanalyse. Während - besonders ausgeprägt im Gyrus cinguli - die Schichten II und IV von der Verminderung der Nervenzellgröße fast ausgespart bleiben, ist in den übrigen Rindenschichten mit größerzelliger Population die Schrumpfung der Perikarien augenfällig. Welcher Vorgang nun die entscheidende Rolle spielen mag, sei dahingestellt, festzuhalten bleibt, daß die großen Nervenzellen bei Morbus ALZHEIMER wesentlich anfälliger für Schädigungen zu sein scheinen.

Ein direkter Vergleich unserer Zellgrößemessungen mit den von COLON ('73) angegebenen Daten ist nicht möglich, da jene Untersuchung auf Nervenzellkernmessungen basierte. Der Autor kam dabei zu dem Ergebnis, daß bezüglich der Kerngröße keine Unterschiede zwischen normalem und präsenilem Gehirn bestünden. Unsere eigenen Kernmessungen, an einem Teil der Fälle aus der ALZHEIMER- und Kontrollgruppe durchgeführt, legen die Vermutung nahe, daß bei den Nuklei der Nervenzellen - wenn auch in geringerer Ausprägung - ein den Perikarien analoges Verhalten vorliegt. Dafür spricht auch eine im wesentlichen konstante Relation von Kern zu Perikarion.

COLON beschrieb weiterhin einen massiveren Nervenzellausfall in den tieferen Schichten des Cortex. Unsere eigenen Untersuchungen konnten diesen Sachverhalt nicht bestätigen.

Vielmehr kann im Gyrus cinguli eher ein stärkerer Nervenzellverlust in den oberen Rindenschichten konstatiert werden. Der Gyrus rectus zeigte keine deutliche Bevorzugung irgendeines bestimmten Rindenanteils. So müssen auch die von COLON gefolgerten Schlüsse, daß der Befall der tieferen Rindenschichten einen gewissen Selbstschutzmechanismus des Gehirnes bedeuten würde, um gemäß dem Modell von HUBEL und WIESEL ('62) integrative Funktionen zu erhalten, als fraglich erscheinen.

Die Rolle eines Zelluntergangs im Verlauf der biologischen Alterung wurde in der Vergangenheit sicherlich überbewertet. Unsere Untersuchungen erbrachten nur geringfügige Differenzen sowohl bei Nervenzellzahl als auch bei der Nervenzellgröße zwischen den verschiedenen Altersstufen. Ein Grund dafür liegt möglicherweise darin, daß das Höchstalter unserer Analyse 73 Jahre betrug. COLON ('72) ermittelte an zwei Fällen weit über 80 Jahren einen Nervenzellausfall von 44 %. Dabei ist zu berücksichtigen, daß in diesem Alter z.B. die Arteriosklerosehäufigkeit auf Werte von 95,5 % (JAMADA und MEHRAEIN '68) steigt. Wegen der fehlenden Regenerationsfähigkeit der Nervenzellen besteht in diesem hohen Alter eine große Wahrscheinlichkeit, daß durch Erkrankungen cardiogener und sonstiger Genese oder die Einwirkung der verschiedenartigsten Noxen ein dem Morphologen sichtbarer Nervenzellverlust der Großhirnrinde resultiert. Wir versuchten durch sorgfältige Voruntersuchung der Kontrollfälle derartige "Artefakte" weitgehend auszu-

schalten. Doch sind die von uns untersuchten Kollektive zu klein, um eine abschließende Aussage zu dieser Problematik machen zu können. Möglicherweise ist auch in anderen Regionen des Cortex die Nervenzellverminderung stärker ausgeprägt.

Jedenfalls scheint es keine biologische Determination des Nervenzellausfalles zu geben. Eher muß der morphologisch mehr oder minder deutliche Nervenzellverlust in einzelnen Hirnregionen als Ausdruck unterschiedlich starker Vulnerabilität durch Einwirkung mannigfacher Noxen während des gesamten Lebens angesehen werden.

Doch bedarf es zur Klärung dieser Problemstellung weiterer Untersuchungen.

Bei Morbus ALZHEIMER scheinen die Frühveränderungen hauptsächlich das Neuropil zu tangieren (STOCHDORPH '58). Dies wird auch durch elektronenmikroskopische Befunde unterstrichen: TERRY and WIŚNIEWSKI ('70) beschrieben als erstes Stadium eine Aggregation von zwei oder drei pathologisch veränderten "Neuriten". Ähnlich große Bedeutung dürfte im Frühstadium der beobachteten Verkleinerung der Dendriten mit Rarefizierung der Gesamtverzweigungen und Verlust an Dendritendornen zukommen (MEHRAEIN et al. '75). In der weiteren Entwicklung der Erkrankung schreitet die Desintegration des Neuropils fort, morphologisch erkenntlich an der Anhäufung seniler Plaques.

Bei der Alteration der Nervenzellen spielt vermutlich eine Störung des intraneuralen Transportes, bedingt durch

Schädigung der Neurotubuli (SCHUBERT '74) eine große Rolle. Trotz dieser chronischen Erkrankung der Nervenzellen bleibt, wie histochemische Untersuchungen (FRIEDE '65) zeigen konnten, ihre metabolische Aktivität noch lange Zeit erhalten. Am Ende des pathogenetischen Prozesses jedenfalls dürfte der ermittelte Nervenzelltod stehen. Die unterschiedlich starke Ausprägung des Nervenzellausfalles bei den untersuchten Einzelfällen ist zu einem Teil wohl auf individualspezifische Faktoren zurückzuführen. Wie die abgebildete lineare Beziehung zwischen Erkrankungsdauer und Nervenzellverlust (Abb. 6) aber demonstriert, darf unabhängig von individueller Schwankung ein kontinuierliches Fortschreiten der Nervenzellverminderung mit zunehmender Krankheitsdauer angenommen werden. Hinzu kommt die beschriebene Verminderung der durchschnittlichen Perikariengröße. Die damit verbundene Verkleinerung der Nervenzelloberfläche trägt zu einer weiteren Deafferentierung der Nervenzellen der Hirnrinde bei, da die Oberfläche der Nervenzelle eine wesentliche Kontaktfläche für afferente Endigungen darstellt.

Für die klinische Symptomatik könnten - soweit dies zulässig ist - folgende Korrelationen angegeben werden: In frühen Stadien der Erkrankung müßten die geschilderten Veränderungen im Bereich des Neuropils als maßgebliches morphologisches Substrat betrachtet werden. Im Spätstadium dürfte der ermittelte Nervenzellschwund potenzierend hinzukommen.

So unterstreichen die deutlich gewordenen Unterschiede

zwischen den bei Morbus ALZHEIMER ermittelten Daten und den Meßwerten im Verlauf der normalen Alterung, wie auch aus anderen Indizien hervorgeht (STOCHDORPH '74), daß es sich bei der präsenilen Demenz in quantitativer und qualitativer Hinsicht um einen krankhaften Prozeß handelt. Auf keinen Fall darf die ALZHEIMERSche Krankheit als verfrühte oder beschleunigte Alterung verstanden werden. Eine Anwendung der beim Morbus ALZHEIMER entwickelten Vorstellungen auf die Vorgänge im Verlauf der biologischen Alterung ist daher nicht ohne weiteres möglich. Denn die Nervenzellzahl im Verlauf des normalen Alterungsprozesses kann zwar eine Minderung durch komplizierende Faktoren wie z.B. Atherosklerose u. ä. erfahren. Die physiologischen Zellverluste scheinen sich aber in engen Grenzen zu halten.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Bei Morbus ALZHEIMER wird allgemein ein Nervenzellausfall erheblichen Ausmaßes in der Großhirnrinde angenommen.

Exakte morphometrische Untersuchungen zur Objektivierung der tatsächlichen Zellverluste sind selten.

Diese Arbeit machte es sich daher zur Aufgabe, quantitative Untersuchungen über Nervenzellzahl und Nervenzellgröße durchzuführen. In die Analyse wurden zwei Hirnregionen (Gyrus cinguli und Gyrus rectus) bei 5 Fällen von Morbus ALZHEIMER und 10 Kontrollfällen einbezogen. Zur Anwendung gelangte eine genaue semiautomatische Meßmethode, bei der ein koordinatenregistrierendes Mikroskop mit einem Planimeter verbunden war. Die anschließende Datenverarbeitung erfolgte mit Hilfe eines Prozeßrechners.

Als wesentliches Ergebnis konnte eine deutliche Nervenzellverminderung - im Durchschnitt um 32 - 35 % - bei Morbus ALZHEIMER nachgewiesen werden. Dabei wurde ein stärkerer Befall der oberen Rindenschichten festgestellt. Auch bezüglich der Perikariengröße lag bei Morbus ALZHEIMER eine Verminderung im Mittel um 11 - 13 % vor. Die Kerne der Nervenzellen zeigten ein etwa analoges Verhalten.

Im Gegensatz dazu legen orientierende Messungen an Kontrollfällen in zwei verschiedenen Altersstufen den Schluß nahe, daß ein Nervenzellausfall im Verlaufe der biologischen Alterung sich in engen Grenzen hält.

LITERATURVERZEICHNIS

ALZHEIMER, A.: Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde.

37. Verslg. südwestdtsch. Irrenärzte, Tübingen, Nov. 1906.

Ref. Allg. Z. Psychiat. 64, 146-148 (1907).

ANDREW, W. and E. S. CARDWELL: Neuronophagia in the human cerebral cortex in senility and in pathologic conditions.

Arch. Path. 29, 400-414 (1940).

AREY, L. B. and W. H. BICKEL: The number of nerve fibers in the human optic nerve.

Anat. Rec. 61, Suppl., 3 (1935).

BOK, S. T.: Der Einfluß der in den Furchen und Windungen auftretenden Krümmungen der Großhirnrinde auf die Rindenarchitektur.

Z. ges. Neurol. Psychiat. 121, 682-750 (1929).

BRAUNMÜHL, A. v.: Alterserkrankungen des Zentralnervensystems.

In: O. LUBARSCH, F. HENKE und R. RÜSSE: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Bd. XIII/1 Teil A, 336-539

Springer-Vlg., Berlin, Göttingen, Heidelberg 1957.

- BRAUNSCHOBER, W., G. DIRLICH, U. FUREACH, W. ZOLLER,
L. STREIT und H. HOLLÄNDER: Ein interaktives
Computerprogramm zur Analyse von Teilchen-
verteilungen in lichtmikroskopischen Präpa-
raten.
IBM Nachr. 233, 373-378 (1976).
- BREUCH, S. R. and L. B. AREY: The number of myelinated and
unmyelinated fibers in the optic nerve of
vertebrates.
J. comp. Neurol. 77, 631-665 (1942).
- BRODY, H.: Organisation of the cerebral cortex. III. A study
of aging in the human cerebral cortex.
J. comp. Neurol. 102, 511-550 (1955).
- BRODY, H.: Structural changes in the aging nervous system.
Interdisciplinary Top. in Gerontol. 7, 9-21 (1970)
- BURNS, B. D.: The mammalian cerebral cortex.
Edward Arnold (Publishers), London 1958.
- COLON, E. J.: Quantitative cytoarchitectonics of the human
cerebral cortex.
Psychiat. Neurol. Neurochir. 74, 291-302 (1971).
- COLON, E. J.: The elderly brain. A quantitative analysis
in the cerebral cortex in two cases.
Psychiat. Neurol. Neurochir. 75, 261-270 (1972).
- COLON, E. J.: The cerebral cortex in presenile dementia.
Act. neuropathol. 23, 281-290 (1973).

COOK, W. H., J. H. WALKER and M. L. BARR: A cytological study of transneuronal atrophy in the cat and rabbit.

J. comp. Neurol. 94, 267-291 (1951).

CORBIN, K. B. and E. D. GARDNER: Decrease in the number of myelinated fibers in human spinal roots with age.

Anat. Rec. 68, 529-536 (1937).

CORSELLIS, J. A. N.: Ageing and Dementias.

In: W. BLACKWOOD and J. A. N. CORSELLIS (Eds.), GREENFIELD's Neuropathology, 796-848, Edward Arnold (Publishers), London 1976.

DELORENZI, E.: Costanza numerica delle cellule del PURKINJE in individui di varia eta.

Bol. Soc. ital. biol. sper. 6, 80-82 (1931).

ELLIS, R. S.: Norms for some structural changes in the human cerebellum from birth to old age.

J. comp. Neurol. 32, 1-33 (1920/21).

FRIEDE, R. L.: Enzyme histochemical studies of senile plaques.

J. Neuropath. exp. Neurol. 24, 477-491 (1965).

GARDNER, E.: Decrease in human neurones with age.

Anat. Rec. 77, 529-536 (1940).

GELLERSTEDT, N.: Zur Kenntnis der Hirnveränderungen bei der normalen Altersinvolution.

Upsala Läk. Förh. 38, 193-408 (1933).

GRÜNTHAL, E.: Die pathologische Anatomie der senilen
Demenz und der ALZHEIMERSchen Krankheit.

In: O. BUMKE: Handbuch der Geisteskrank-
heiten, Bd. XI, 638-672,
Springer-Vlg., Berlin 1930.

HARMS, J. W.: Alterserscheinungen im Hirn von Affen und
Menschen.

Zool. Anz. 74, 249-256 (1927).

HAUG, H.: Bedeutung und Grenzen der quantitativen Meß-
methoden in der Histologie.

Med. Grundlagenforsch. 4, 299-342 (1962).

HAUG, H.: Probleme und Methoden der Strukturzählung im
Schnittpräparat.

In: E. R. WEIBEL und M. ELIAS (Hrsg.):

Quantitative Methoden in der Morphologie.

Springer-Vlg., Berlin, Göttingen, Heidelberg,
1967.

HENDERSON, G., B. E. TOMLINSON and D. WEIGHTMAN: Cell
counts in the human cerebral cortex using a
traditional and an automatic method.

J. Neurol. Sci. 25, 129-144 (1975).

HODGE, C. F.: Changes in ganglion cells from birth to
senile death. Observations on man and honey
bee.

J. Physiol. 17, 129-134 (1894).

HOLLÄNDER, H., M. WICKELMAIER und W. PASTOR: Ein Koordinaten und Flächen registrierendes Mikroskop zur topographischen Analyse von Teilchengrößenverteilungen.

Microsc. Acta 78, 118-130 (1976).

HUBEL, T. H. and T. N. WIESEL: Receptive fields, binocular interactions and functional architecture in the cat's visual cortex.

J. Physiol. 160, 106-154 (1962).

JAMADA, M. und P. MEHRAEIN: Verteilungsmuster der senilen Veränderungen im Gehirn.

Arch. Psychiat. Nervenkr. 211, 308-324 (1968).

KONIGSMARK, B. W. and E. A. MURPHY: Neuronal populations in the human brain.

Nature 228, 1335-1336 (1970).

McMENEMEY, W. H.: The dementias and progressive diseases of the basal ganglia.

In: W. BLACKWOOD, W. H. McMENEMEY, A. MEYER, R. M. NORMAN and D. S. RUSSEL (Eds.), GREENFIELD's Neuropathology, 520-580, Edward Arnold (Publishers), London 1963.

MEHRAEIN, P., M. JAMADA and E. TARNOWSKA-DZIDUSZKO: Quantitative study on dendrites and dendritic spines in ALZHEIMER's disease and senile dementia.

In: G. W. KREUTZBERG (Ed.), Physiology and Pathology of dendrites.

Ad. in Neurol. Vol. 12, 453-458 (1975).

MEHRAEIN, P., H. DIETL und T. TANABE: Untersuchungen über Nervenzellzahl und Nervenzellgröße bei Morbus ALZHEIMER.

In: K. JELLINGER (Hrsg.), Aktuelle Probleme der Neuropathologie, 26-31, Facultas-Vlg., Wien 1976.

SCHUBERT, P.: Untersuchungen zur Physiologie und Pathologie des intraneuralen Transportes.
Med. Habil. München 1974.

SHEFER, V. F.: Absolute number of nerve cells and thickness of the cerebral cortex during aging and in disease (senile and vascular dementia, PICK's and ALZHEIMER's diseases).
Zhurn. neuropathol. psikhiat. 72, 1024-1029 (1972).

SIEGMUND, H.: Über das Altern und Altersveränderungen.
Med. Klin. XVII, 39, 1163-1166 (1921).

STOCHDORPH, O.: Das nervöse Grau (NISSL) und die sogenannten senilen Drusen.
In: Mehrdimensionale Diagnostik und Therapie, Festschrift zum 70. Geburtstag von Prof. E. KRETSCHMER, 295-299, Thieme-Vlg., Stuttgart 1958.

STOCHDORPH, O.: Einige Argumente für die Slow-Virushypothese bei geronto-psychiatrischen Syndromen.
Act. geront. 4, 471-474 (1974).

- TERRY, R. D. and H. WIŚNIEWSKI: The ultrastructure of the neurofibrillary tangle and the senile plaque.
In: G. E. W. WOLSTENHOLME and M. O'CONNOR (Eds.),
ALZHEIMER's disease and related conditions,
145-168,
J. & A. Churchill, London 1970.
- TOMLINSON, B. E.: Morphological brain changes in non-demented old people.
In: N. M. v. PRAAG and A. KALVERBOER (Eds.),
Ageing of the central nervous system.
Biological and psychological aspects, 38-57,
Bohn, Harlem, The Netherlands 1972.
- TOMLINSON, B. E. and G. HENDERSON: Some quantitative cerebral findings in normal and demented people.
In: R. D. TERRY (Ed.), Neurobiology of
Aging, 183-204,
Raven Press, New York 1976.
- TOMLINSON, B. E., G. BLESSED and M. ROTH: Observations on the brains of non-demented old people.
J. Neurol. Sci. 7, 331-356 (1968).
- VOGT, C. und O.: Zur Lehre der Erkrankungen des striären Systems.
J. Psychol. Neurol. 25, 631-846 (1920).

Herrn Prof. Dr. G. Peters, emerit. Direktor des Instituts, danke ich für sein stets förderndes Interesse und die Möglichkeit, in der Abteilung für klinische Neuropathologie arbeiten zu dürfen.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. P. Menraein, Leiter der Arbeitsgruppe für klinische Neuropathologie, für die Überlassung des Dissertationsthemas. Die anregenden Diskussionen mit ihm waren für mich und die Fertigstellung der Arbeit besonders wertvoll.

Herrn Prof. Dr. H. Molländer, Leiter des Neuroanatomischen Labors, bin ich zu Dank verpflichtet für die Bereitstellung des semiautomatischen Meßmikroskops, Herrn Dr. E. Mansert, Leiter der biostatistischen Abteilung, für seine Beratung bei der statistischen Auswertung.

Fräulein K. Stöltzing und Fräulein R. Scheil habe ich für ihre Hilfe im Labor, Herrn P. Kallert für seine Unterstützung bei den Fotoarbeiten zu danken.

Nicht zuletzt gebührt Dank meinem japanischen Kollegen, Herrn Dr. T. Tanabe, für seine zuverlässige und geduldige Mitarbeit bei der Vermessung der Nervenzellen.

Lebenslauf

1. 5. 1951 in München geboren als Sohn des Versicherungsjuristen Dr. jur. Johann Baptist Dietl und seiner Ehefrau Berta, geb. Seefried.

1957 - 1961 Volksschule in München.

1961 - 1970 Besuch des Ludwigs-Gymnasiums (Humanistisches Gymnasium) zu München.

20. 6. 1970 Reifeprüfung.

1970 - 1976 Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München.

27. 7. 1976 Medizinisches Staatsexamen.

seit

1.11. 1976 Medizinalassistent am Max-Planck-Institut für Psychiatrie, Abt. Neuropathologie

